FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LILLE

Année scolaire
1930-1931

THÈSE

N° 31

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le 7 Mai 1931, à 17 heures 30

PAR

DESCARPENTRIES (Albert-Félix-Louis)

Né le 3 Mars 1906, à Lille

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
des Agranulocytoses post-arsenicales

Le candidat répondra, en outre, aux questions qui lui seront adressées sur les différentes parties de l'enseignement médical

Président de la Thèse : M. MINET.

Suffragants : MM. BERTIN. GERNEZ. NAYRAC.

SOCIÉTÉ D'ÉDITION DU NORD
Anciens Établissements O. Marquant
LILLE — 28, Rue Alphonse-Mercier, 28 — LILLE

1931

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LILLE

Année scolaire
1930-1931

THÈSE

N° 31

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le 7 Mai 1931, à 17 heures 30

PAR

DESCARPENTRIES (Albert-Félix-Louis)

Né le 3 Mars 1906, à Lille

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
des Agranulocytoses post-arsenicales

Le candidat répondra, en outre, aux questions qui lui seront adressées sur les différentes parties de l'enseignement médical

Président de la Thèse : M. MINET.

Suffragants : MM. BERTIN. GERNEZ. NAYRAC.

SOCIÉTÉ D'ÉDITION DU NORD
Anciens Établissements O. Marquant
LILLE — 28, Rue Alphonse-Mercier, 28 — LILLE

1931

A LA MÉMOIRE DE MA SŒUR

trop tôt enlevée à mon affection.

A MON PÈRE, A MA MÈRE

faible témoignage de ma reconnaissance.

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MINET

qui a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

A MESSIEURS LES MEMBRES DU JURY :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BERTIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ NAYRAC

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GERNEZ

A MES MAITRES D'EXTERNAT :

MONSIEUR LE PROFESSEUR POTEL

(Novembre 1926-Avril 1927)

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAMBRET

(Mai 1927-Octobre 1927)

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARRIÈRE

(Novembre 1927-Avril 1928)

(Novembre 1928-Avril 1929)

MONSIEUR LE PROFESSEUR HONORAIRE COMBEMALE

(Mai 1928-Octobre 1928)

MONSIEUR LE PROFESSEUR MINET

(Mai 1929-Octobre 1929)

AVANT-PROPOS

Parvenu au terme de nos études médicales ce nous est un agréable devoir d'exprimer notre gratitude à nos éminents maîtres de la Faculté de Médecine de Lille pour l'excellent enseignement qu'ils nous ont donné.

Qu'il nous soit permis de remercier particulièrement Monsieur le Professeur Minet, dont nous avons eu l'honneur d'être l'externe à la Clinique médicale infantile et auprès duquel il nous a été donné d'apprécier maintes fois la clarté d'un enseignement clinique qui nous sera grandement profitable au cours de notre pratique médicale.

Nos remerciements iront aussi à Monsieur le Professeur agrégé Nayrac et à Monsieur le Docteur Morel qui nous ont prodigué au cours de nombreuses conférences d'internat de précieux enseignements.

Monsieur le Docteur Houcke, Chef de Clinique Médicale, nous permettra de lui dire toute notre reconnaissance pour l'aide aimable et éclairée qu'il nous a donnée dans la préparation de ce travail : nous lui devons en particulier des renseignements histologiques et anatomo-pathologiques dont nous apprécions toute la valeur.

I. — Historique

La leucopénie survenant au cours d'intoxications ou de septicémies était connue depuis les travaux de Turk (1907) lorsque Schultz décrivit à la Société de Médecine interne de Berlin une affection nouvelle qu'il désigna du nom « d'agranulocytose ».

Pour Schultz :

1° Un état infectieux avec atteinte hépatique ;

2° Des lésions bucco-pharyngées du type ulcéro-nécrotique ;

3° Une leucopénie extrême avec disparition des polynucléaires ;

4° Une évolution mortelle ;

constituaient les éléments d'une entité parfaitement définie du double point de vue clinique et hématologique.

Il se fondait également sur l'anatomie pathologique pour identifier la maladie qui devait porter son nom : l'examen histologique de la moelle osseuse de ses malades lui permit en effet de mettre en évidence la disparition des myélocytes et des polynucléaires granuleux que l'on y constate à l'état normal.

D'autre part dans les cinq premiers cas de cette maladie si particulière il n'y avait aucune diminution du nombre des globules rouges, pas de troubles de la crase sanguine et ce furent en partie « ces critères négatifs », pour reprendre

une expression de l'auteur allemand, qui lui permirent d'isoler nettement l'agranulocytose du groupe des leucopénies et des aleucies.

A la suite des constatations de Schultz qui furent confirmées par Jacobowitz et M^lle^ Léon, Friedemann, en 1923, rapporta quatre observations de ce qu'il a appelé « l'angina agranulocytotica » en insistant sur les lésions amygdaliennes qu'il considérait comme étant le point de départ de la maladie.

Bientôt les travaux anatomocliniques se multiplièrent sur cette question, en Allemagne ceux de David, Zadek, Lauter, Petri, Ehrmmann, en Pologne de Tempka, en Amérique de Skiles, Moore et Wieder, Miss Lovett et Kastlin.

Dès ce moment, l'existence de la maladie de Schultz en tant qu'affection autonome fut discutée et il apparut à la lumière de ces diverses publications :

1° Que l'agranulocytose n'était pas toujours mortelle. Lauter en apporta en effet un premier cas concernant une femme de 26 ans qui, après avoir présenté une angine nécrotique et une leucopénie à 800 globules blancs avec 2 polynucléaires sur 80 cellules, guérit complètement en deux mois et demi.

2° Qu'elle pouvait être observée, soit seule, soit associée à une anémie ou à une altération de la crase sanguine.

3° Qu'il était fréquent de l'observer au cours d'infections ou d'intoxications définies.

Mais Schultz ne reconnut pas de ces observations comme de véritables agranulocytoses et maintint son premier point de vue. Néanmoins cette conception fut considérée de plus en plus comme trop étroite par de nombreux auteurs et on a élargi peu à peu le cadre primitif.

On considère actuellement l'agranulocytose, à la suite de tous ces travaux, comme un des aspects d'une maladie qui peut être associée à tous les grands syndromes de la pathologie sanguine.

En France, la question n'avait pas encore suscité des recherches originales lorsque, presque à la même époque, Flandin d'une part, Roch et Mozer de l'autre publièrent des observations d'agranulocytoses associées à du purpura et à des hémorragies multiples.

Enfin, en 1928 et 1930, MM. Aubertin et Lévy, après avoir rapporté un certain nombre de cas concernant des syndromes agranulocytaires infectieux insistèrent sur le rôle de l'intoxication par l'arsénobenzol dans l'apparition de l'agranulocytose. Des faits semblables avaient d'ailleurs déjà été signalés par Moore et Foley, 1920, Schultz et Jacobowitz, Dodd et Wilkinson, Rohmer, Baldridge et Hansmann.

Il apparaissait à la lumière de tous ces travaux que la moelle osseuse pouvait être touchée par différents processus, infectieux ou toxiques, aboutissant tous à la leucopénie et la disparition des granulocytes.

La notion d'agranulocytoses associées prenait de plus en plus d'importance, et la maladie de Schultz perdait ainsi son caractère primitif d'affection spécifique.

On ne fut pas longtemps à s'apercevoir que le sulfarsénol, l'acétylarsan pouvaient produire des syndromes agranulocytaires ; le bismuth lui-même put être mis en cause dans plusieurs observations.

Il ne fallait donc pas seulement incriminer le groupe benzol comme on l'avait cru tout d'abord, mais bien plutôt le pouvoir hémotoxique propre à l'arsenic en général.

Nous avons eu l'occasion d'observer dans le service de notre Maître, M. le Professeur Minet, une malade atteinte d'agranulocytose associée à un syndrome hémorragique. L'intérêt de ce cas réside dans les conditions étiologiques qui permirent d'incriminer une intoxication par le sulfarsénol et une affection hépatobiliaire antérieure.

Après un bref exposé des symptômes de l'agranulocytose que nous diviserons, comme les classiques, en agranulocytose pure et en syndromes agranulocytaires, nous rapporterons dans le détail notre observation clinique complétée par le protocole d'autopsie et l'examen histologique des divers organes.

Dans un dernier chapitre, nous nous proposons, enfin, de rechercher quels enseignements d'ordre étiologique, pathogénique et anatomo-pathologique notre observation apporte à l'étude de l'agranulocytose manifestation de l'intoxication arsenicale.

II. — Etude clinique

Nous diviserons l'étude clinique de l'agranulocytose en deux parties. Dans la première, nous considérerons la maladie telle que Schultz l'a décrite et qui semble être en définitive une affection rare.

Dans la seconde, nous passerons en revue les syndromes agranulocytaires en insistant tout spécialement sur ceux ayant pour cause l'intoxication arsenicale au cours du traitement antisyphilitique.

A) Agranulocytose pure ou maladie de Schultz.

1) Etiologie. — L'agranulocytose se voit de préférence chez la femme (81 % des cas) ; c'est une maladie de l'âge moyen de la vie, quoique Bantz en ait apporté un cas chez un garçon de 4 ans et demi, et Friedemann un autre chez une femme de 63 ans. Ajoutons que l'étude des antécédents ne montre rien de particulier et que l'affection ne semble pas avoir de caractère épidémique.

B) Symptomatologie. — Le début est en général brutal avec élévation de la température à 40 degrés. Il y a d'emblée une atteinte grave de l'état général faisant penser à une septicémie, et secondairement apparaît un mal de gorge très intense qui domine rapidement le tableau clinique.

1) L'angine. — C'est au niveau de la région bucco-pharyngée que la localisation des phénomènes ulcéro-nécro-

tiques est la plus habituelle ; en quelques heures à un érythème avec ou sans exsudat, font place des ulcérations creusantes donnant à tout le pharynx une allure franchement nécrotique.

Ces ulcérations peuvent s'observer en différents points de la muqueuse : les amygdales sont le plus souvent intéressées, mais les gencives, la langue, le voile du palais, le larynx lui-même peuvent être touchés, ainsi que la face interne des joues et des lèvres.

Parfois, les escarres ainsi constituées sont recouvertes de productions pseudo-membraneuses leur donnant un aspect diphtéroïde. Il n'y a jamais de collection suppurée locale, et les ganglions sont peu tuméfiés.

Les troubles fonctionnels sont naturellement importants et selon les cas on verra la dysphagie, le trismus, la fétidité de l'haleine, la voix nasonnée, occuper le premier plan du tableau clinique.

L'ingestion des aliments pourra être rendue très difficile du fait de la dysphagie, mais on a remarqué que des pertes de substances considérables permettaient malgré tout, dans certains cas, une alimentation relative.

Mais si les manifestations ulcéro-nécrotiques sont prédominantes au niveau de la région bucco-pharyngée, on peut les rencontrer ailleurs : on les voit, en effet, sur toute l'étendue du tractus digestif, en particulier à l'anus, sur l'estomac et l'intestin, où ces ulcérations se traduisent par des vomissements ou de la diarrhée. On a même signalé des ulcérations vulvaires et vaginales. Ces localisations peuvent passer au premier plan et rendre le diagnostic plus délicat.

Enfin, les localisations cutanées ne sont pas exceptionnelles et on peut voir des vésicopustules de deux millimètres à un centimètre de diamètre, des vésicules varicelliformes,

des placards érysipélatoïdes avec lymphangite, de l'œdème de la paupière avec conjonctivite nécrotique (cas de Jacobowitz).

Si l'on passe maintenant à l'examen bactériologique général et local, on ne trouve pas dans ces recherches la cause évidente du syndrome.

a) *L'hémoculture* est le plus souvent négative : on a mis en évidence une fois un streptocoque hémolytique (Elkekes), une fois le pneumocoque (Léon) et le pyocyanique (Friedmann).

b) *L'examen de l'exsudat* ne montre rien lui non plus : le bacille pyocyanique fut incriminé un instant ; cette hypothèse ne résista pas à l'expérimentation. Il en a été de même pour tous les autres microbes et Benhamou dans son récent mémoire d'août 1930 signale qu'après avoir isolé un staphylocoque doré dans les bulles cutanées il n'obtint, avec les cultures injectées à la souris qu'une septicémie banale sans modifications de la formule leucocytaire.

2° Le syndrome infectieux. — Tous ces symptômes locaux s'accompagnent de phénomènes généraux. La température qui atteignait ou dépassait 40° au début de la maladie peut demeurer en plateau pendant quelques jours ou affecter le type oscillant. Le pouls est petit, rapide, avec hypotension extrême. L'asthénie est très marquée : le sujet, prostré le jour, est dans un délire tranquille la nuit. En somme le tableau clinique rappelle l'aspect d'une typhoïde au deuxième septennaire. Le foie, la rate sont en général peu augmentés de volume. Il y a souvent albuminurie légère, mais l'oligurie n'est toujours pas très marquée : il y a le plus souvent urobilinurie ou cylindrurie.

L'association de cet état général et de cette angine ulcéro-

nécrotique sans bacilles de Loëffler ni fuso-spirilles doit faire penser à la leucémie aiguë et ainsi on en arrive à l'examen du sang qui fait constater le syndrome hématologique de l'agranulocytose.

3° Le syndrome hématologique. — Celui-ci est dominé par la leucopénie qui est très marquée. On note dans les observations des chiffres variant entre 1.800 et 300 globules blancs par millimètre cube.

La formule, toujours difficile à établir étant donné la rareté des éléments, montre avant tout une lymphocytose extrême, lymphocytes ordinaires 75 %, monocytes 15 %.

Quant aux polynucléaires, ils sont ou totalement absents ou considérablement diminués, on en trouve en moyenne 1 à 2 %. Les polynucléaires éosinophiles sont absents ou ne dépassent guère 0,5 à 1 %. Le nombre de ces derniers est en rapport avec le pronostic ; dans les observations de Van Domarus et de Landsberg leur nombre augmentait en effet avec l'approche de la guérison. Les éléments blancs observés sont en général tous du type normal et la formule de l'agranulocytose est « monotone ». Seules quelques cellules du type lymphoblastique apparaissent de temps en temps. En ce qui concerne les globules rouges et les hématoblastes leur nombre est normal ou peu diminué dans les cas purs la valeur globulaire n'est pas modifiée. Il n'y a aucun élément typiques ni hématies nucléées, ni cellules indifférenciées.

On ne note pas de troubles de la coagulation ni du temps de saignement. Comme points particuliers, signalons seulement l'élévation anormale de la tension superficielle du sérum, la rapidité de vitesse de sédimentation qui augmente avec la gravité du pronostic. Quant à la bilirubinémie et l'azotémie, elles ont été peu étudiées jusqu'ici.

c) *L'évolution* est extrêmement rapide, la durée de la maladie est de moins de deux semaines et la mort est la terminaison habituelle.

Celle-ci survient par toxi-infection et collapsus cardio-vasculaire ou plus souvent par broncho-pneumonie de déglutition.

C) Les syndromes agranulocytaires. — Si l'on considère les faits cliniques, on a vite fait de remarquer que l'agranulocytose isolée est une maladie rare.

Certes, l'absence quasi complète des polynucléaires du sang reste l'élément fondamental de la maladie, mais l'existence de ce symptôme n'est pas incompatible avec des lésions portant sur les globules rouges ou se traduisant par des modifications de la crase sanguine, telles que purpura, hémogénie, hémophilie, etc...

L'étude de l'étiologie elle-même ne vient pas à l'appui de la théorie de Schultz, car si ce côté du problème est resté totalement dans l'ombre en ce qui concerne les cas purs, dans un grand nombre de cas associés, que nous allons résumer, le facteur toxique ou l'élément infectieux apparaissent nettement aux yeux de l'observateur.

La granulopénie associée à différents autres symptômes hématologique permet de considérer les cas qui vont suivre comme des syndromes agranulocytaires formant un ensemble un peu disparate et vrai, mais qui méritent toutefois d'être réunis car ils forment réellement des états de transition entre l'agranulocytose pure d'une part et les autres maladies des organes hématopoïétiques, d'autre part.

On peut distinguer avec Aubertin :

a) Les syndromes agranulocytaires primitifs. — Les points communs avec la maladie de Schultz sont :

1° L'absence d'étiologie bien déterminée.

2° La même prédilection pour le sexe féminin.

3° La même issue fatale le plus souvent. Mais par contre il y a, évoluant en même temps, une anémie plastique ou aplastique, un purpura avec hémorragies digestives et diminution des plaquettes sanguines ou les deux syndromes ci-dessus associés.

1° *Agranulocytose avec anémie.* — Elle réalise presque l'anémie aplastique, les phénomènes bucco-pharyngés mis à part, et l'évolution favorable restant possible.

Dans l'observation de Lipinski et Artymowska, l'examen hématologique donna :

Hémoglobine : 25 %.

Globules rouges : 1.300.000.

Globules blancs : 2.200 dont 2 % de polynucléaires neutrophiles.

Dans une observation de Hirsch, plus typique encore, on avait :

Hémoglobine : 15 %.

Globules rouges : 750.000.

Globules blancs : 600 dont 4 % de polynucléaires et 4 % de myélocytes.

2° *Agranulocytose avec syndrome hémorragique et thrombopénie.* — Le type en est la première observation publiée en France par Flandin en 1926. Elle se résume cliniquement en un syndrome infectieux aigu avec lésions bucco-pharyn-

gées et développement d'un volumineux hématone péri-amygdalien qui donne lieu à une grosse hémorragie.

L'examen du sang montra :

Globules rouges : 3.900.000.

Globules blancs : 300 dont 2 % de polynucléaires.

Enfin à l'agranulocytose il peut s'adjoindre une insuffisance médullaire complète : anémie, thrombopénie, manifestations hémorragiques.

On peut donc admettre toutes les transitions entre la forme pure et les agranulocytoses associées vues plus haut.

b) Les syndromes agranulocytaires secondaires ou symptomatiques. — L'agranulocytose survient ici, au cours d'un état pathologique déterminé : septicémies, infections diverses, intoxications.

1° *Agranulocytoses infectieuses.* — Au cours des septicémies. Le cas de Turck relaté en 1907 en est le type. Il avait trait à une malade qui présentait une septicémie à staphylocoque doré. L'examen clinique ne montra que cette septicémie et l'agranulocytose fut découverte par le laboratoire.

2° Au cours d'intoxications diverses. Le plus souvent il s'agit d'infections aiguës avec suppuration : otite moyenne, abcès amygdalien, suppuration rénale. L'intérêt de ces cas vient de ce qu'il y a une suppuration préalable : ainsi l'agranulocytose ne peut être que secondaire et l'on voit la leucopénie apparaître après une phase d'hyperleucocytose.

2° *Agranulocytoses toxiques.* — Il est certains poisons du sang dont l'action élective se porte sur le système granulocytaire.

Parmi ces derniers il faut surtout citer les arsenicaux, le benzol, les corps radioactifs. Récemment on a noté des obser-

vations où l'intoxication provenait d'injections de sels de bismuth.

Les agranulocytoses post-arsenicales surviennent chez les sujets jeunes en pleine santé apparente n'ayant aucune prédisposition aux hémorragies ou affections hématologiques.

Toutes les cures arsenicales peuvent mener à l'agranulocytose : il ne faut pas absolument que le traitement soit excessif, et une cure médicalement surveillée peut y aboutir. Assez fréquemment il existe des accidents prémonitoires : angine, sensations de lassitude, etc...

Dès que ces symptômes existent ou qu'un doute est permis, il serait donc indiqué de faire au cours du traitement arsenical des examens du sang systématiques pour déceler la leucopénie. De même, les rayons X et le radium peuvent déterminer de la leucopénie et de l'agranulocytose (Miss Lowett). On avait cru tout d'abord que c'était le noyau benzol seul qui devait être mis en cause dans la production des syndromes agranulocytaires.

De récentes publications ont montré que l'arsenic était lui aussi hémotoxique et que par conséquent il devait être incriminé dans la genèse des manifestations observées.

3° *Agranulocytose et affections hépatiques.* — Nous analyserons plus loin ce cas. Notre observation s'en rapproche par certains côtés. Si notre malade était syphilitique, elle n'en avait pas moins été opérée de cholécystite chronique deux ans avant son agranulocytose et les suites opératoires n'étaient pas terminées à son entrée à l'hôpital.

Nous reviendrons d'ailleurs ultérieurement sur le rôle du foie dans la production du syndrome agranulocytaire que nous avons observé.

4° *Agranulocytose et états lymphadéniques.* — Malgré l'apparente contradiction de ces états, il existe plusieurs cas

dans la littérature médicale d'association d'agranulocytose avec lymphogranulomatose (Observation de Jaffé).

On peut également rencontrer une réaction embryonnaire médullaire. Dans l'observation de Tempka, la symptomatologie et le tableau hématologique tiennent à la fois de la leucémie aiguë lymphocitaire, de l'anémie aplastique et de la maladie de Schultz.

Il y a donc incontestablement toute une série de formes associées dans lesquelles ce sera soit l'anémie, la leucopénie, le purpura ou l'hémogénie qui tiendront la première place dans le tableau clinique.

Quant aux formes associées à des états lymphadéniques, on peut les considérer comme des raretés qui affirment néanmoins l'unicité de la pathologie sanguine.

III. — Anatomie pathologique

A l'autopsie : 1° on retrouve les lésions ulcéro-nécrotiques bucco-pharyngo-laryngées que nous avons décrites plus haut. On en constate d'autres au niveau de la muqueuse respiratoire, au niveau de l'œsophage, de l'estomac, de l'intestin, etc...

Ces lésions sont simplement caractérisées, au point de vue microscropique, par une infiltration de petites cellules rondes indifférenciées, sans couronne périphérique de polynucléaires.

2° Macroscopiquement, les organes hématopoïétiques semblent peu modifiés.

Le foie et la rate sont un peu augmentés de volume et à la coupe on y constate souvent quelques plages nécrotiques.

La moelle osseuse costale ou fémorale est en général rose pâle ou jaune, elle est grasse, pauvre en cellules, ce sont pour la plupart de petits lymphocytes. Il y a très peu de myéoblastes et la disparition des granulocytes neutrophiles, cosinophiles ou basophiles est totale.

Par contre, les globules rouges et les hématies nucléées se rencontrent en nombre habituel. En ce qui concerne les mégacaryocytes, certains auteurs les ont trouvés augmentés, les autres en nombre normal.

La rate est en général congestive. Il est fréquent de constater une hypertrophie et un développement exagéré du système réticulo-endothélial. Là encore les polynucléaires sont rares et les foyers nécrotiques assez fréquents.

Quant aux ganglions que l'on trouve souvent hypertrophiés au niveau du cou, dans la région péri-trachéo-bronchique et au niveau du mésentère, il est classique d'y constater une hyperplasie du système lymphoïde avec congestion cordons et des centres germinatifs.

3° Les autres organes ne présentent rien de bien particulier si l'on excepte une légère congestion rénale et l'existence des foyers broncho-pneumoniques terminaux dont nous avons parlé antérieurement. Nous passerons rapidement sur ces lésions rénales, pulmonaires de même que sur celles du myocarde. Elles relèvent du facteur toxique ou infectieux et n'ont rien de spécifique.

Enfin, accessoirement, il faut noter les signes anatomo-pathologiques appartenant aux syndromes surajoutés à l'agranulocytose dans les formes associées, ou relevant de l'infection ou intoxication causale dans les agranulocytoses symptomatiques.

La variété de ces lésions est évidemment très grande et empêche de les passer en revue dans ce cadre limité.

IV. — Diagnostic

Le diagnostic est orienté dans des sens très variés suivant les prédominances de tel ou tel symptôme et le problème se pose dans des conditions très différentes suivant qu'il s'agit d'une forme d'agranulocytose pure type Schultz ou d'un syndrome agranulocytaire.

1° En présence d'une forme pure :

a) L'angine ulcéro-nécrotique fait penser en premier lieu à la diphtérie maligne : le plus souvent les malades ont reçu du sérum anti-diphtérique ; il en a été ainsi dans notre cas et la malade fut considérée et traitée au début de son séjour à l'hôpital comme une diphtérique.

On fait également assez souvent le diagnostic d'angine de Vincent. Cette erreur s'explique par la présence fréquente de l'association fuso-spirillaire dans le pharynx. Parfois c'est le diagnostic de leucémie aiguë qui est porté ; en cherchant à l'établir par un examen hématologique, on prouve l'agranulocytose. D'ailleurs dans la leucémie aiguë la rate est plus volumineuse et les hémorragies abondantes et répétées.

L'angine à streptocoques peut aussi tromper l'observateur mais elle est épidémique, survient en général chez des sujets jeunes et n'est pas spéciale au sexe féminin. Nous passons plus rapidement sur l'angine nécrotique des tuberculeux. elle évolue sur une muqueuse pâle et l'examen montre des symptômes cliniques caractéristiques au niveau des autres viscères. Quant à l'angine à monocytes, elle est accompagnée d'adénopathies, de splénomégalie, d'hyperleucocytose avec monocytose.

b) Les autres ulcérations, nécroses isolées, qu'elles soient anales, génitales ou cutanées accompagnées d'un mauvais état général et dont la cause première est indéterminée, commandent un examen du sang qui seul permet le diagnostic, de même que les bulles, vésicules cutanées qui peuvent faire penser à la variole, à la varicelle, au zona.

c) Le syndrome toxi-infectieux, s'il est prédominant, fera penser à une infection générale : à la typhoïde, à la grippe, au paludisme, à la granulie, à la pneumonie, maladies qui peuvent s'accompagner de leucopénie portant alors sur tous les éléments blancs.

2° En présence d'un syndrome agranulocytaire, le diagnostic peut être particulièrement délicat.

C'est ainsi que l'association d'une agranulocytose avec un syndrome d'anémie grave permettra la confusion avec l'anémie aiguë aplastique. De même il sera difficile de distinguer une agranulocytose associée à des phénomènes anémiques hémorragiques et purpuriques de l'aleucie hémorragique de Franck.

Quant au diagnostic des autres syndromes agranulocytaires, il peut, lorsque ceux-ci se manifestent au cours d'une intoxication ou d'infection aiguë déjà déterminée, offrir moins de difficultés.

Quand l'anamnèse donne la notion d'un traitement arsenical antérieur et que l'on voit apparaître avec des modifications de l'état général des ulcérations bucco-pharyngées, on doit penser à l'agranulocytose et la rechercher. Le novarsénobenzol, le sulfarsénol, l'acétylarsan, le bismuth même semblent avoir un rôle déterminant de première importance que le praticien doit connaître afin de pouvoir le déceler le cas échéant.

V. — Observation clinique

L'observation qui va suivre a été recueillie au Pavillon d'Isolement du service de M. le Professeur Minet et elle a déjà fait le sujet d'une communication de MM. Houcke, Patoir, Dupire et Warembourg à la réunion médico-chirurgicale des hôpitaux de Lille du mois de décembre 1930.

OBSERVATION

La malade est une femme de 25 ans, fille publique.

Son histoire nous apprend qu'elle a présenté quinze jours auparavant une première atteinte d'angine pseudo-membraneuse qui a rétrocédé complètement sous l'effet de 60 cm. c. de sérum anti-diphtérique. La guérison paraissait devoir être définitive lorsque deux jours avant son entrée, des douleurs dans la gorge, une dysphagie extrêmement intense, une ascension thermique à 40° marquèrent la réapparition des phénomènes pharyngés.

Un examen de la gorge ayant montré alors l'envahissement de tout l'isthme du pharynx par des fausses membranes une nouvelle injection de 30 cm. c. de sérum est pratiquée. Mais le lendemain, aucune amélioration ne s'étant produite, la malade entre à l'hôpital le 19 novembre 1930.

La recherche de ses antécédents héréditaires et collatéraux n'apporte aucun fait important, par contre, elle a eu une rougeole dans son jeune âge et a contracté, il y a trois ans, une syphilis pour laquelle elle a été traitée, d'abord par

des injections intraveineuses de novarsénobenzol, puis, celles-ci étant très mal tolérées, par des piqûres sous-cutanées de sulfarsénol. La malade recevait en moyenne 0 gr. 30 de sulfarsénol tous les huit jours et sa dernière injection date du mois d'octobre.

Ces renseignements nous ont été communiqués par M. le Docteur Vanhaecke que nous tenons à remercier ici.

D'autre part, à la suite de coliques hépatiques répétées, elle a subi deux ans auparavant une cholécystectomie à Paris. Les suites opératoires ne sont même pas encore terminées lorsque la malade entre dans le service.

On se trouve en présence d'une jeune femme dont l'état général paraît profondément atteint.

L'abattement dans lequel elle est plongée confine à la prostration. Parfois surviennent des périodes d'agitation avec confusion mentale et délire. La nuit l'insomnie est, paraît-il, complète, la malade se lève, veut sortir de sa chambre.

Le faciès est pâle, plombé, les yeux sont excavés, les muqueuses sont décolorées. Il existe quelques vésicules d'herpès labial.

La température atteint 39°3, le pouls est à 130.

La malade se plaint de douleurs spontanées dans l'isthme du pharynx, et d'une dysphagie totale pour les solides qui permettent néanmoins la déglutition relativement facile des liquides.

La sialorrée est considérable et l'haleine horriblement fétide. Il existe un jetage nasal intense à la fois sanglant et muco-purulent.

La voix est légèrement nasonnée.

L'examen général montre la présence dans l'hypocondre droit d'une cicatrice consécutive à une cholécystectomie an-

cienne où subsiste une fistule cutanée donnant issue à un peu de pus non teinté de bile.

On note une éruption du type urticarien d'origine sérique, quelques douleurs dans le poignet et le coude droits.

A l'examen de la gorge, on constate un exsudat membraneux épais, de coloration grisâtre des deux côtés de l'isthme du pharynx recouvrant à droite le pilier antérieur, l'amygdate, le pilier postérieur tendant à gagner la luette, intéressant à gauche le pilier antérieur et l'amygdale.

La muqueuse environnante est rouge sombre. Toute la gorge est tuméfiée. Il n'y a pas de paralysie du voile du palais.

Dans la bouche, les gencives sont enflammées et les dents serties d'un exsudat grisâtre, particulièrement abondant au niveau des incisives supérieures et inférieures.

La langue, qui est sèche, brunâtre, présente à la pointe une ulcération lenticulaire recouverte d'une fausse membrane.

Il existe dans les régions sous-maxillaires et parotidiennes une adénopathie légère, surtout nette à droite, formée de quelques ganglions tuméfiés, douloureux, avec légère périadénite.

Si l'on passe à l'examen des divers appareils :

Au niveau de l'appareil respiratoire. — On entend sur toute la hauteur des deux hémithorax des râles de bronchite disséminés : au sommet droit, en arrière, existe un léger syndrome d'induration : submatité, vibrations exagérées, inspiration rude et expiration prolongée, bronchophonie et pectoriloquie aphone avec quelques râles à la toux.

Au niveau de l'appareil circulatoire. — La pointe du cœur bat dans le cinquième espace. Le foyer apexien est le

siège d'un petit souffle systolique ne se prolongeant pas, mais assez constant en timbre et en intensité. Le pouls est petit, irrégulier et rapide à 130. La pression artérielle est de 12-7 au Pachon.

Au niveau de l'appareil digestif. — L'anorexie est complète et la constipation opiniâtre.

Le foie a sa limite dans le cinquième espace ; il déborde les fausses côtes de deux travers de doigt, mais n'est pas douloureux. La rate est percutable sur deux travers de doigt, mais elle non plus n'est pas sensible.

Les urines de vingt-quatre heures sont de 80 cm. c., elles sont hautes en couleur mais ne contiennent ni sucre ni albumine.

On ne signale rien du côté du système nerveux.

En résumé, notre malade présente une angine pseudo-membraneuse extensive, avec gingivite, ulcération linguale et catarrhe nasal accompagné de signes d'infection et d'intoxication marqués.

Le diagnostic qui paraît s'imposer est celui de diphtérie : on pratique donc immédiatement une injection de 100 cm. c. de sérum.

Le lendemain et le surlendemain nous portons la dose à 300 cm. c. et on met en œuvre tous les médicaments propres à soutenir l'état général et l'appareil cardio-vasculaire : solucamphre, strychnine, extrait surrénal total, etc...

Malgré cette thérapeutique, on ne note aucune amélioration. La température reste oscillante entre 39° et 40°, le délire augmente. Dans la gorge, les fausses membranes ont tendance à s'étendre et prennent une coloration nettement brunâtre.

On reçoit le 23 novembre le résultat des prélèvements pratiqués à l'entrée dans la gorge et dans la bouche : ni

l'examen direct, ni la culture n'ont montré la présence de bacilles diphtériques ; la flore reconnue est extrêmement variée avec prédominance nette d'association fuso-spirillaire.

On doit abandonner le diagnostic de diphtérie et suspendre la sérothérapie sans d'ailleurs que le diagnostic d'angine de Vincent paraisse suffisant à expliquer une atteinte de l'organisme grave à un point tel qu'elle semble devoir causer sous peu l'exitus.

En effet, le 24, la situation est désespérée : la température monte à 41°, le pouls extrêmement irrégulier atteint 140 pulsations, le délire subsiste, mais fait place de plus en plus à l'adynamie.

La gorge et les gencives sont creusées d'ulcérations multiples arrondies, saignant au moindre contact, recouvertes d'un enduit noirâtre putrilagineux, horriblement fétide. La langue est noirâtre, sèche, les lèvres fuligineuses.

La malade saigne du nez et des gencives en grande abondance. C'est à ce moment que l'on a idée de pratiquer une numération sanguine et une formule leucocytaire qui donne les résultats suivants :

Numération globulaire

Globules rouges	3.100.000
Globules blancs	1.100

Formule leucocytaire

Polynucléaires neutrophiles	4
Grands mononucléaires	12
Petits et moyens mononucléaires ..	72
Lymphocytes	12

La leucopénie, la carence des polynucléaires ont paru suffisamment nettes pour porter le diagnostic de syndrome agranulocytaire.

D'ailleurs l'aggravation est de plus en plus rapide et malgré la thérapeutique employée : sérum antigangréneux, sérum glucosé, abcès de fixation, la mort survient par syncope le 25 au milieu d'hémorragies abondantes par la bouche.

Autopsie (vingt-quatre heures après la mort). — A l'ouverture du thorax, on note quelques suffusions sanguines disséminées sur les plèvres. Les poumons sont le siège de congestion surtout marquée aux bases.

Le cœur serait normal s'il n'existait sur le bord libre des deux valvules mitrales quelques noyaux indurés semblant témoigner de l'existence de lésions anciennes.

Le foie est gros, de couleur fauve. On note à la coupe une surcharge graisseuse légère.

La région sous-hépatique est le siège d'une réaction inflammatoire intense englobant le duodénum, l'angle colique droit, le pylore. La vésicule a été enlevée et la fistule cutanée ne communique pas avec les voies biliaires.

La rate paraît normale de volume et d'aspect.

L'estomac renferme un liquide sanglant noirâtre, coagulé, assez abondant, et sa muqueuse est parsemée de pétechies et de stries hémorragiques.

L'intestin présente les mêmes suffusions hémorragiques de la paroi, sans ulcérations, il contient lui aussi du sang coagulé et digéré.

Les reins, à part quelques pétechies sous-capsulaires, sont normaux. Rien à noter non plus du côté des surrénales.

Il est à noter que l'on ne peut découvrir nulle part de ganglions hypertrophiés sauf dans la région lombaire où il en existe deux ou trois, de la grosseur d'une amande, mais de consistance normale sans altérations à la coupe, et qui sont d'ailleurs prélevés.

VI. — **Examen histologique**

L'analyse des divers fragments prélevés a été pratiquée par M. le Docteur Houcke, Préparateur du Laboratoire d'Anatomie Pathologique à la Faculté.

Les pièces ont été fixées au formol alcool.

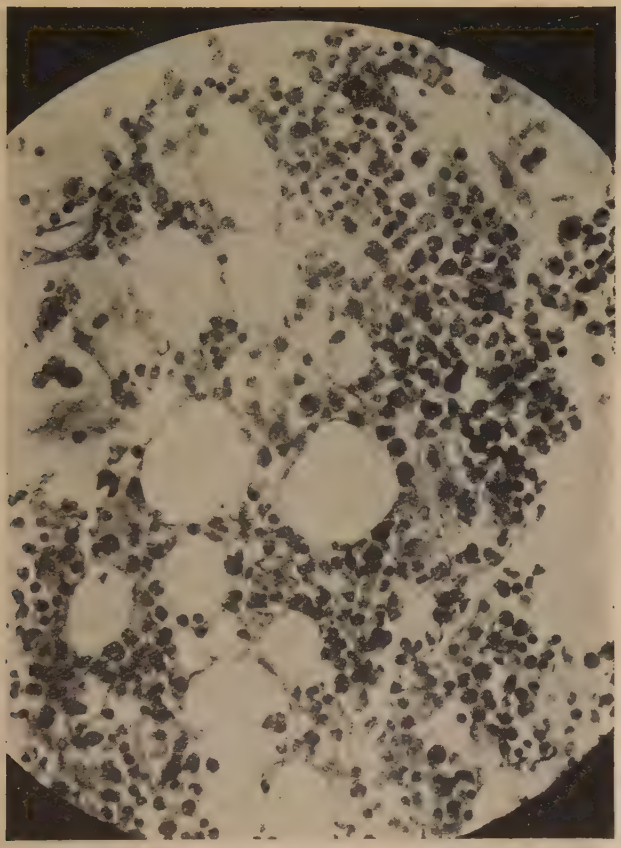
Il n'a pas été fait d'examen histologique des lésions ulcéreuses buccales et pharyngées.

I. — *Moelle osseuse.* — La moelle étudiée au niveau d'un fragment de côte est de coloration rouge pâle ; à un faible grossissement elle est surtout constituée de vésicules graisseuses, vides de leur contenu après fixation. Cependant, de-ci de-là, entre les zones de moelle grasse on retrouve de petits amas de cellules lymphoïdes et de globules rouges.

A un plus fort grossissement, on constate au niveau de ces placards de cellules les éléments suivants :

Quelques myéloblastes avec leur noyau clair à un ou plusieurs nucléoles et leur protoplasme basophile. Un assez grand nombre de cellules pycnotiques, pour la plupart des éléments de la série blanche, reconnaissables à leur protoplasme coloré en bleu par le mélange rhodamine bleu de méthylène. Les polynucléaires sont extrêmement rares pour ne pas dire inexistants et il faut parcourir plusieurs préparations pour reconnaître quelques mégacaryocytes à noyaux bourgeonnants.

Nous n'avons pas observé de globules rouges nucléés dans nos préparations. Enfin ce qui caractérise surtout cette moelle c'est l'absence presque complète de *myélocytes ;* il nous a fallu examiner attentivement quatre préparations



$$G = \frac{326}{1}$$

La microphotographie n° 1 représente la moelle osseuse costale; on retrouve dans les plages cellulaires, autour des vésicules graisseuses vidées de leur contenu, des cellules pycnotiques des lymphocytes, quelques myéloblastes. Pas de granulocytes.

G — 320
1

La figure II montre une plage nécrotique au voisinage d'une veine centro-lobulaire. Remarquer la dissociation totale des travées hépatiques en cet endroit.

pour déceler deux myélocytes caractéristiques avec leur noyau excentrique et leurs grains acidophiles bien séparés.

La microphotographie N° 1 donne l'aspect général d'une de ces préparations.

II. — Si nous passons à l'examen du foie, la congestion des capillaires avec dilatation des veines sus-hépatiques frappe au premier coup d'œil. D'autre part, le Soudan révèle la dégénérescence graisseuse de nombreuses cellules qui conservent néanmoins la disposition en travées.

Ce qui est surtout notable c'est la présence de plages nécritiques (figure 2) au niveau desquelles les cellules hépatiques sont altérées au maximum et la désorganisation cellulaire complète. Ces plages siègent indifféremment au voisinage de la veine porte, ou de la veine centro-lobulaire ; autour des espaces portes existent quelques amas lymphocytaires.

Les canaux biliaires ont été particulièrement étudiés dans nos coupes et on peut conclure à la présence de lésions inflammatoires de ces dernières réalisant le type de l'angiocholite catarrhale avec, en certains points, sclérose péricanaliculaire et amas leucocytaires.

III. — La rate compte 0,45 follicules de Malpighi par millimètre carré, on y constate surtout de la congestion des cordons avec présence de splénoblastes et splénocytes.

Les follicules constitués de lymphocytes de toutes tailles sont entourés de zones hémorragiques dues à l'éclatement des sinus.

On y retrouve des zones nécrotiques analogues à celles observées dans le foie.

Le réticulum n'est pas hypertrophié et les cellules endothéliales semblent normales.

$$G = \frac{250}{1}$$

La microphotographie n° 3 représente une coupe du rein. Lésions de néphrite épithéliale surtout au niveau des glomérules. Zones hémorragiques périglomérulaires.

IV. — *Ganglions.* — En général, l'aspect habituel des ganglions est conservé, les sinus sont dilatés et vides de sang et les plages nécrotiques sont nombreuses ; la congestion est surtout sous-capsulaire.

V. — *Rein.* — Le rein présente des lésions discrètes de néphrite prédominant au niveau des glomérules avec quelques hémorragies au voisinage de ces derniers, ainsi que le montre la microphotographie N° 3.

VII. — Observations antérieures et discussion

Les cas d'agranulocytose survenus après traitement antisyphilitique ont été relevés par MM. Aubertin et Lévy en 1930. Ces auteurs en comptent 28 et considèrent : des formes pures, des formes associées, des formes frustes.

Nous résumons dans les pages qui vont suivre quelques-unes des observations les plus typiques.

Observation de Dodd et J. Wilkinson
(Forme pure)

(*Journal of Am. Med. Ass.*, tome XC, p. 663)

Observation d'une négresse de 11 ans, amenée pour syphilis congénitale. Wassermann positif. 0 gr. 3 de sulpharphénamine ; huit jours après même dose, huit jours après même dose, puis huit jours après 0,4, huit jours après 0,45. A la cinquième piqûre l'enfant se couche. température normale ; gros foie.

Engorgement ganglionnaire, température 101° F. ; 4.500 globules blancs avec diminution des polynucléaires ; 4.850.000 globules rouges. Hémoglobine 80 %, hémoculture et Widal négatifs. Ascension température 105° F. ; rougeur de la gorge, 4.500 globules blancs ; polynucléaires disparus. Signes qui font penser à éruption de scarlatine. Huitième

jour, température 105° F. Globules blancs 2.350, transfusion de 200 centimètres cubes de sang, gonflement péri-amygdalien.

Mort de l'enfant dix jours après les dernières injections.

Autopsie. — Hypertrophie du foie sans modification de structure, broncho-pneumonie, quelques hémorragies et surtout aplasie complète de la moelle osseuse touchant particulièrement les cellules myélo-blastiques.

Observation de Mme Pouzin-Malègue
(Forme pure)

(*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 20 décembre 1928, N° 36, p. 1786)

Homme de 48 ans, tuberculeux. Syphilis récente traitée par le rhodarsan, 6 gr. 30 en deux mois et demi ; trois jours après la dernière piqûre, fièvre, angine ulcéro-membraneuse et stomatite ulcéreuse.

Examen du sang : globules rouges 3.500.000 ; globules blancs, 2 % de polynucléaires.

Pas de purpura ni d'hémorragies, pas de subictère. Foie normal.

Radiothérapie de la moelle osseuse. Mort seize jours après le début de la maladie.

Observation de Moore et Foley
(Forme associée)

(*Archiv. of Dermatol. and syphil.*, tome I, p. 169, 1921)

Homme de 38 ans atteint de syphilis nerveuse traitée par le salvarsan. Aussitôt après la huitième injection (0 gr. 60) éruption morbiliforme puis purpura avec fièvre et albumi-

nurie. Secondairement ictère. Mort en une quinzaine de jours. Les globules blancs qui étaient quelques semaines auparavant au nombre de 9.200 tombent progressivement jusqu'à 600 la veille de la mort.

Le pourcentage des polynucléaires subit la même progression descendante : on n'en trouvait plus que 0.5 % à la période terminale. En opposition avec ces troubles graves de la leucopoïèse, le nombre des globules rouges était encore de 3.480.000 aux approches de la mort.

Observation de Kastlin

(*American journal of Med. Sc.*, CLXXIII, N° 6, p. 799)

Femme de 24 ans, traitée depuis deux ans pour syphilis. Au cours d'une série de novar sept jours après la sixième injection, apparition d'une angine et d'une stomatite ulcéreuses, puis nécrotiques compliquées de purpura hémorragique. Sang : globules rouges 4.000.000, puis 3.500.000 ; globules blancs 2.500 (dont 6 % de polynucléaires neutrophiles et 2 % d'éosinophiles), puis 700 à 520. Temps de saignement : 25 minutes ; temps de coagulation : 7 minutes. Mort au huitième jour.

Observation d'Aubertin, Cayla et Robert Lévy
(Forme associée)

(*Arch. mal. cœur*, p. 414, année 1929)

Homme de 28 ans ayant contracté la syphilis en 1925. Une série de novar en 1925. En 1926 nouvelle série : quelques jours après la septième injection, syndrome infectieux avec angine ulcéreuse et phénomènes hémorragiques. Sang : globules rouges 1.700 ; globules blancs 1.000, dont 3 % de poly-

nucléaires neutrophiles et 4 % de mastzellen. Temps de saignement : arrêté au bout de 20 minutes. Mort le dix-neuvième jour après la dernière injection de novarsénobenzol.

Observation de Jacquelin, Célice et Langlois
(Forme associée)

(*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 21 janvier 1929)

Homme de 23 ans. Chancre syphilitique en mai 1926. En mai et juin : huit injections de novar. Huit jours plus tard, angine à type angine de Vincent. Puis reprise du traitement huit jours après : signe d'intolérance à la quatrième injection (0 gr. 90).

Trois nouvelles piqûres de 0 gr. 75 ; la dernière a été faite le 9 septembre. Pendant la fin de cette cure, accentuation des lésions bucco-pharyngées et apparition progressive d'un syndrome agranulocytaire avec anémie sévère et purpura hémorragique. Globules blancs 400, dont 10 % de polynucléaires neutrophiles (40 par millimètre cube). Temps de saignement : 9 minutes. Mort un mois après le début des premiers accidents pharyngés.

Observation de Widal et M^me^ Bertrand-Fontaine
(Forme fruste)

(*Bull. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, p. 980, 1926, N° 21)

Homme de 30 ans, syphilitique, soigné depuis cinq ans. Une série de novarsénobenzol en 1919, plusieurs en 1920, en 1924. Nouvelle série de 0 gr. 15 à 0 gr. 90. Le 31 octobre, après avoir reçu 0 gr. 90, le malade présente des signes d'intolérance suivis de lassitude, de dysphagie douloureuse

et dix jours après apparaît un syndrome agranulocytaire associé à du purpura et à une anémie marquée.

Il y a angine ulcéro-nécrotique. L'examen bactériologique met en évidence l'association fuso-spirillaire et des cocci.

Examen du sang : globules rouges 2.260.000 ; globules blancs 3.400 ; globulins 5.000.

Formule : polynucléaires 14 ; moyens monocytes 74 ; lymphocytes 10 ; forme de transition 2.

Le temps de saignement est de 7 minutes ; le temps de coagulation de 36 heures avec trouble dans la rétraction du caillot.

Evolution vers la guérison au bout de trois mois, après la transfusion de sang citraté.

DISCUSSION

Notre observation rentre évidemment dans le cadre des formes associées puisqu'il y a eu coexistence d'hémorragies. On pourrait nous objecter que les diverses épreuves classiques, lacet, temps de saignement, temps de coagulation n'ont pas été pratiquées. Nous n'en avons pas eu le temps, et les hémorragies muqueuses suffisent, d'après Schultz, à classer notre cas dans la catégorie des syndromes agranulocytaires.

L'anatomie pathologique d'ailleurs, en montrant l'absence de granulocytes dans la moelle osseuse, justifie pleinement notre diagnostic. Un fait de notre examen microscopique mérite d'être souligné : c'est l'importance et le grand nombre des plages nécrotiques viscérales. Nous les avons constatées au niveau du foie, de la rate, des ganglions. Ce fait coïncide avec les observations de Rose et Houset, d'Aubertin et confirme que les plages de désintégration cellulaire ne sont pas uniquement localisées au pharynx, à la peau et aux muqueuses.

Trois causes peuvent être invoquées pour expliquer, dans notre cas, l'apparition de l'agranulocytose:

1° Le traitement arsenical.

2° L'influence de l'affection hépato-biliaire antérieure.

3° La syphilis.

1) Rôle du traitement arsenical

Notre malade avait été soignée par des injections intraveineuses de novarsénobenzol au début de sa syphilis, il y a trois ans. Ce dernier mal toléré amena un traitement par le sulfarsénol.

On ne peut incriminer le novarsénobenzol étant donné l'écart existant entre la cause présumée et l'effet produit. Rappelons cependant que l'arsénobenzol peut être toxique par le benzol qu'il renferme. On connaît depuis longtemps cette influence néfaste sur les organes hématopoïétiques, qui peut amener des anémies, du purpura, etc...

Le traitement par le sulfarsénol était encore en cours lorsque sont apparues les premières manifestations cliniques. C'est donc lui que nous sommes enclins à incriminer. Le fait a déjà été signalé par de nombreux auteurs français et étrangers et l'acétylarsan lui-même peut produire des agranulocytoses plus ou moins typiques.

Nous sommes donc portés à croire que c'est l'arsenic qui est dans notre cas cause du syndrome agranulocytaire qui s'est produit.

Un point reste à éclaircir : peut-on incriminer les doses utilisées ou le mode d'introduction du médicament ? Nous ne le pensons pas. C'est souvent vers la cinquième ou sixième injection que l'agranulocytose apparaît — et il faut la redouter chez des individus présentant une sensibilité

particulière aux arsenicaux en général. Cette notion d'intolérance nous amène au second facteur étiologique : l'altération antérieure du foie.

2) Influence de l'affection hépatobiliaire antérieure

Le foie de notre malade était lésé : pour le prouver nous avons la notion d'une cholécystite antérieure et l'existence de lésions histologiques des canaux biliaires intrahépatiques, associés à une cirrhose débutante.

Il semble donc à peu près certain que les lésions hépatiques préexistantes ont joué un rôle dans l'apparition de l'affection.

Ce rôle a déjà été mis en évidence par un auteur allemand, Schafer, et l'observation que nous allons reproduire ci-dessous apporte un argument important à la théorie hépatique de l'agranulocytose.

.....

Observation de Schafer

(*Deutsch Arch. F. Klin. Med.*, mai 1926, T. CLI, p. 191)

Il s'agissait d'un homme de 48 ans, gros buveur, qui fut d'abord soigné par Schafer pour une hépatite subaiguë et fébrile avec ictère et glycosurie. Le foie était augmenté de volume et dur, l'examen du sang montrait un taux d'hémoglobine de 75 %, 4.030.000 hématies, 10.100 globules blancs dont 79,5 % de polynucléaires et 20,5 % de lymphocytes. Au bout de sept semaines de traitement, le malade quittait l'hôpital en bon état : l'ictère, la glycosurie et l'état infectieux avaient disparu, mais le foie restait gros. L'examen du

sang à cette époque montrait : hémoglobine 70 %, globules rouges 4.360.000, globules blancs 6.700 dont : neutrophiles 45 %, lymphocytes 47,5 %, monocytes 0,5 %, éosinophiles 6 % et mastzellen 1 %. A quelque temps de là le malade était pris brusquement de maux de gorge et de céphalée, la température montait progressivement, un ictère léger apparaissait et se constituait un syndrome agranulocytaire avec lésions ulcéreuses des muqueuses, chute des globules blancs à 2.200 dont : lymphocytes 85 %, éosinophiles 12 %, mastzellen 3 %, neutrophiles 0 %.

Quatorze jours après le début de ce nouvel incident, par suite d'une aggravation progressive, le malade succombait dans le collapsus cardiaque. L'autopsie montra, outre une cirrhose hépatique hypertrophique, des lésions habituelles de l'agranulocytose de Schultz.

.....

Doit-on voir là un fait habituel et envisager l'hypothèse d'une agranulocytose par insuffisance des fonctions sanguines du foie. C'est là chose bien improbable et il est vraisemblable que dans l'observation de Schafer il faut faire intervenir un agent pathogène infectieux indéterminé.

De même, dans notre observation, les lésions hépatiques seules n'auraient jamais occasionné l'agranulocytose, et c'est probablement l'arsenic qui, sur un perrain préparé, a déclenché l'apparition des phénomènes morbides.

De pareils faits montrent combien il faut se méfier des composés arsenicaux chez les hépatiques ; sans son foie déficient notre malade n'aurait probablement jamais été atteinte d'agranulocytose.

3) Rôle de la syphilis

Il reste encore un point à éclaircir : la syphilis ne suffirait-elle pas à provoquer à elle seule le syndrome observé ? Aubertin ne le pense pas. En effet elle est rarement décelée dans les cas d'agranulocytose pure et en règle générale le tréponème a peu d'affinités pour les organes hématopoïétiques.

VIII. — Thérapeutique

La connaissance d'agranulocytoses post-arsenicales benzoliques bismuthiques nous incite à commencer ce court chapitre par un aperçu prophylactique. Le moindre incident au cours d'une cure arsenicale doit amener le médecin à rechercher dans la formule sanguine les signes de souffrance de la moelle osseuse. Car ainsi que certains auteurs l'ont montré (Mouquin et Fleury-Jacquelin, Célice et Langlois), on peut ainsi déceler des agranulocytoses frustes encore accessibles à la thérapeutique.

Dès les premiers accidents, il faut évidemment cesser toute injection médicamenteuse, car lorsque le syndrome est constitué il peut être considéré le plus souvent comme fatal.

On aura recours aux excitants des organes hématopoïétiques, au nucléinate de soude, à la radiothérapie.

Gibson et Askey ont essayé l'adrénaline à fortes doses. Cette thérapeutique s'appuie sur des expériences de Berchtold qui a pu obtenir chez le chien, à la suite d'injections d'adrénaline, une chasse importante d'éléments blancs et rouges, sérieux indice d'une réaction des centres médullaires.

L'injection de lait est également recommandée.

Mais la thérapeutique qui, théoriquement, semble devoir être la plus active et à laquelle il faut toujours avoir recours, c'est la radiothérapie de la moelle osseuse tibiale et fémorale.

Pour terminer, citons les essais de traitements par la trypaflavine qui auraient donné à Christof de bons résultats.

On pourrait aussi essayer le traitement de Whipple, par le foie de veau —, ce qui ne semble pas avoir été fait jusqu'à ce jour.

Malgré l'emploi de tous ces moyens, l'agranulocytose post-arsenicale reste d'un pronostic très sombre et c'est surtout sur la prophylaxie, résultant d'un diagnostic précoce, que nous insisterons.

IX. — Conclusions

I. — Les syndromes agranulocytaires reconnaissent des causes diverses parmi lesquelles il faut mettre au premier plan le traitement par les injections de composés arsenicaux.

II. — C'est l'arsenic lui-même qui doit être incriminé dans la majorité des cas.

III. — La syphilis ne semble jouer aucun rôle dans l'apparition de l'agranulocytose.

IV. — L'atteinte hépatique antérieure la favorise au contraire, surtout lorsqu'elle est entretenue par un traitement arsenical.

V. — L'administration des arsenicaux chez les syphilitiques atteints d'affection du foie est contre-indiquée.

VI. — Il serait prudent de rechercher systématiquement au cours du traitement arsenical les premiers signes de l'atteinte de la moelle osseuse par des examens répétés du sang, pratiqués même si le malade n'accuse pas de signes d'intolérance.

Vu :
Le Président de la Thèse,
MINET.

Vu :
Le Doyen,
Ch. DUBOIS.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie,
CHATELET.

BIBLIOGRAPHIE

Pour la Bibliographie complète, on se rapportera aux travaux d'Aubertin et Lévy, de Ben Hamou.

Nous ne citerons ici que les articles et mémoires qui nous ont été utiles dans la rédaction de notre travail.

Aubertin. — Agranulocytose. (*Monde Médical*, 15 novembre 1926, p. 469).

Aubertin. — Agranulocytose. (*Journal de Médecine de Paris*, 14 avril 1927).

Aubertin et Lévy. — L'agranulocytose. (*La Médecine*, mars 1928, N° 6).

Aubertin et Lévy. — L'agranulocytose au cours du traitement antisyphilitique (*Annales de Médecine*, t. XXVII, N° 2, février 1930 ; *Presse Médicale*, 6 août 1930, p. 113).

P. Baize et Y. Boquien. — L'agranulocytose. (*Gazette des Hôpitaux*, N° 1, 2 janvier 1929, p. 21).

Bantz. — Beitrage zur Frage der Agranulocytose (*Münch. Med. Woch.*, 1925, t. L, XXII, p. 1200).

Ben Hamou. — Sur l'agranulocytose. (*Annales de Médecine de Paris*, t. XXVII, N° 2, février 1930, p. 165).

Dodd et Wilkinson. — Severe granulocytic aplasia of the bone marrow. (*J. of the Amer. Med. Ass.*, 1928, XC, p. 663).

Elkekes. — (*Klin. Woch.*, 16 novembre 1924, t. XX, N° 46, p. 1614).

Flandin. — Un cas d'agranulocytose. (Soc. Méd. des Hôp., 15 octobre 1926, p. 1459).

Friedemann. — (*Med. Klin.*, 18 octobre 1923, t. XIX, N° 41, p. 1385).

Gibson. — The action of adrenalin in aplastic anemia. (*The Lancet*, novembre 1926, p. 948).

Hirsch C. — Über Angina agranulocytotica. (*Münch. Med. Woch.*, 1927, LXXIV, p. 762).

JACQUELIN, CÉLICE et LANGLOIS. — (*Bullet. Soc. Med. Hôp. Paris*, janvier 1929).

JOLLY. — Traité technique d'hématologie (Article : Granulations du sang, 1 vol., Maloine, édit.).

KASTLIN. — Agranulocytic angina. (*The Am. Journal of Med. Sc.*, CLXXIII, N° 6, p. 799).

LAUTER. — Zur Frage der mit Agranulozytose ein hergehendem Falle von septischer Angina. (*Med. Klin.*, 21 septembre 1924, t. XX, N° 38, p. 1324).

LEON. — Über gangran eszierende Prozesse mit Defekt des Granulocytensystems. (*Deuts. Arch. f. Klin. Med.*, août 1923, t. CXLIII, p. 118).

LIPINSKI et ARTYMOWSKA. — Contribution à l'étude de l'agranulocytose. (*Polska Gazeta Lekarska*, 1926, t. V, N° 29-30. Analysée in *Le Sang*, 1927, p. 171).

Miss LOWETT. — *Journ. o fthe Amer. Méd. Assoc.*, 8 novembre 1924, t. LXXXIII, N° 19, p. 1498.

MOORE et FOLEY. — Serrius reaction from the Salvarsan an and dearse nol brand of asrsphenamin. (*Archiv. of Derm. and Syphil.*, t. IV, 1921, p. 169).

MOORE et WIEDER. — Agranulocytic angina. (*Journ. of Amer. Med. Ass.*, 1925, LXXXV, p. 512).

MOUQUÈRE et FLEURY. — Syndromes agranulocytaires frustes suivis de guérison chez deux syphilitiques traités, l'un par le novar, l'autre par le bismuth. (*Bull. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, juin 1929, N° 19, p. 693).

MOUZON. — Agranulocytose. (*Presse Médicale*, 9 octobre 1926, p. 1269).

POUZIN-MALÈGUE. — Agranulocytose post-arsénobenzolique. (Soc. Méd. des Hôpitaux, 21 décembre 1928, p. 1786, N° 36).

ROCH et MOZER. — Agranulocytose. (*Presse Médicale*, 15 septembre 1926, p. 1171).

ROCH et MOZER. — Agranulocytose. (Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 17 décembre 1926).

ROHMER, BALDRIDGE et HANSMANN. — Archiv. of Path. and Cab. Med., 1926, t. I, p. 221.

SCHAFER. — Zur differential Diagnosis der Agranulozytose. (*Deuts. Arch. f. Klin. Med.*, mai 1926, t. CLI, p. 191).

SCHAFER. — Agranulocytose. (*Deuts. Arch. f. Klin. Med.*, t. CLI, fasc. 3-4, mai 1926, p. 190).

SCHULTZ. — Gangreneszierende Prozesse und Defekt des Granulozytensystems. (*Deuts. Med. Woch.*, 3 novembre 1922, tome XLVIII, N° 44, p. 1495).

SCHULTZ W. — Les nouvelles observations sur l'agranulocytose. (*München. Med. Woch.*, t. LXXV, N° 39).

SCHULTZ et JACOBOWITZ. — Die Agranulozytose. (*Med. Klin.*, 4 novembre 1925, N° 44, p. 1642).

SKILES. — Agranulocytic Angina. (*Journ. of Amer. Med. Ass.*, 1925, LXXXIV, p. 364).

TEMPKA. — Agranulocytozy. (*Arch. Med. Weron*, 1926, IV, p. 765).

TURCK. — Septische Erkrankungen bei Verkummerung des Granulozytensystems. (*Wien. Klin. Woch.*, 7 février 1907, N° 6, p. 157).

WIDAL F. et Mme BERTRAND FONTAINE. — Anémie aplastique grave associée à un syndrome purpurique et réalisant le tableau clinique d'une leucémie aiguë nerveuse à la suite d'injections de novarsénobenzol. (*Soc. Méd. Hôp.*, 1926, p. 980, N° 21).

ZADEK. — Zur Frage der Agranulocytose. (*Med. Klin.*, 8 mai 1925, t. XXI, N° 19, p. 688).

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Avant-propos	9
I. Historique	10
II. Etude clinique	14
III. Anatomie pathologique	23
IV. Diagnostic	25
V. Observation clinique	27
VI. Examen histologique	34
VII. Observations antérieures et discussion	40
VIII. Thérapeutique	49
IX. Conclusions	51
Bibliographie	52

Lille. — Imp Société d'Edition du Nord, 35653